Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

APIDRA®SOLOSTAR®
insulina glulisina

APRESENTAÇÃO
Solução Injetável 100 UI/mL

Embalagem com 1 caneta descartável pré-enchida (SOLOSTAR), com 3 mL.
USO SUBCUTÂNEO. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 4 ANOS.

COMPOSIÇÃO
APIDRA SOLOSTAR 100 UI/mL:
Cada mL contém 3,49 mg de insulina glulisina equivalente a 100 UI de insulina humana.
Excipientes: metacresol, trometamol, cloreto de sódio, polissorbato 20, hidróxido de sódio, ácido clorídrico concentrado e água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES
APIDRA SOLOSTAR é indicada para o tratamento do diabetes mellitus que requer tratamento com insulina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos
A eficácia e a segurança de APIDRA foram estudadas em pacientes adultos com diabetes Tipo 1 e Tipo 2 (n = 2.408). O parâmetro primário de eficácia foi o controle glicêmico, medido pela hemoglobina glicada (GHb) e expresso como equivalentes de hemoglobina A1c (A1C).

Diabetes Tipo 1 – Pacientes adultos
Um estudo controlado por medicamento ativo, randomizado, aberto e de 26 semanas de duração (n = 672) foi conduzido em pacientes com diabetes Tipo 1 para avaliar a segurança e a eficácia de APIDRA em comparação à insulina lispro por via SC em até 15 minutos antes de uma refeição. A insulina glargina foi administrada uma vez por dia à noite como insulina basal. Antes do início do estudo, houve um período de introdução de 4 semanas com a combinação da insulina lispro e da insulina glargina seguido da randomização. O controle glicêmico e as taxas de hipoglicemia que necessitaram de intervenção de terceiros foram equivalentes entre os dois regimes terapêuticos. O número de administrações diárias de insulina e as doses diárias totais de APIDRA e insulina lispro foram semelhantes. Foi observada diminuição da A1C em pacientes tratados com APIDRA sem aumento da dose basal de insulina. (vide Tabela 1). (Dreyer M et al, 2005).

Tabela 1: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pacientes adultos

Duração do tratamento	26 semanas	
Tratamento em combinação com as seguintes insulinas basais:	insulina glargina	
	APIDRA	insulina lispro
Número de indivíduos tratados	339	333
A1C (%)		
Média ao final do estudo	7,46	7,45
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-0,14	-0,14
APIDRA - insulina lispro	0,00	
IC de 95% para diferença entre os tratamentos	(-0,09; 0,10)	
Dose da insulina basal (UI/dia)		
Média ao final do estudo	24,16	26,43
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	0,12	1,82

Dose de insulina de curta duração (UI/dia)		
Média ao final do estudo	29,03	30,12
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-1,07	-0,81
Hipoglicemia (eventos/mês/paciente)*	0,02	0,02
Número médio de administrações de insulina ação curta por dia	3,36	3,42

* eventos que necessitaram de assistência de terceiros nos últimos 3 meses do estudo

Diabetes Tipo 1 – Pacientes pediátricos

Um estudo clínico de Fase III controlado por medicamento ativo, aberto e com duração de 26 semanas (n = 572) avaliou a eficácia e segurança da insulina glulisina em crianças e adolescentes com diabetes mellitus Tipo 1, em comparação com a insulina lispro, ambas administradas por via subcutânea pelo menos 15 minutos antes de uma refeição. Como insulina basal, os pacientes receberam insulina glargina uma vez ao dia (à noite) ou NPH (protamina neutra de Hagedorn) duas vezes ao dia (de manhã e à noite). O estudo foi constituído por um período de introdução de 4 semanas, no qual os pacientes receberam NPH ou insulina glargina combinada com insulina lispro, seguido de uma fase de tratamento de 26 semanas. O controle glicêmico, as taxas de hipoglicemia que necessitaram de intervenções de terceiros, e a frequência de episódios de hipoglicemia relatados como eventos adversos graves, foram comparáveis nos dois regimes de tratamento. Os pacientes que receberam a insulina glulisina necessitaram de aumentos significativamente menores das doses diárias de insulina basal, de ação rápida e total, da fase basal até o desfecho, para alcançar um controle glicêmico similar aos pacientes que receberam a insulina lispro (vide Tabela 2).

Tabela 2: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pacientes pediátricos

Duração do tratamento	26 semanas	
Tratamento em combinação com:	NPH ou insulina glargina	
	APIDRA	insulina lispro
HbA1c (%)		
Número de pacientes	271	291
Média na Fase Basal	8,20	8,17
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	0,10	0,16
APIDRA - insulina lispro	-0,06	
IC de 95% para diferença entre os tratamentos	(-0,24; 0,12)	
Dose de insulina basal (UI/dia)		
Média ao final do estudo	28,41	28,86
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	1,09	2,22
Dose de insulina de ação rápida (UI/dia)		
Média ao final do estudo	25,48	26,97
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	1,36	2,71
Porcentagem de pacientes com uma média de injeções de insulina de ação rápida por dia ≥ 3	77,0	80,3

Diabetes Tipo 2 – Pacientes adultos

Um estudo controlado por medicamento ativo, randomizado, aberto e de 26 semanas (n = 876) foi conduzido em pacientes com diabetes Tipo 2 tratados com insulina para avaliar a segurança e a eficácia de APIDRA administrada em até 15 minutos antes de uma refeição em comparação à insulina humana regular administrada 30 a 45 minutos antes de uma refeição. A insulina humana NPH foi administrada duas vezes por dia como insulina basal. Todos os pacientes participaram de um período de introdução de 4 semanas com a combinação da insulina humana regular com a insulina humana NPH. O índice de massa corpórea (IMC) médio dos pacientes foi de 34,55 kg/m^2. No momento da randomização, 58% dos pacientes estavam recebendo um agente antidiabético oral e foram orientados a continuar o uso na mesma dose. A maioria dos pacientes (79%) misturou uma insulina de curta duração com a insulina humana NPH imediatamente antes da administração. Foi observada uma redução maior em relação à A1C da Fase Basal no grupo recebendo tratamento com APIDRA. Ao final do período de tratamento, os níveis de glicemia pós-prandial no grupo recebendo tratamento com APIDRA foram menores do que no grupo insulina humana regular. As taxas de hipoglicemia, que necessitaram de

intervenção de terceiros, foram equivalentes entre os dois regimes terapêuticos. Não foram observadas diferenças entre os grupos APIDRA e insulina humana regular no número de administrações diárias ou doses de insulina basal ou de curta duração. (vide Tabela 3). (Dailey G et al, 2004).

Tabela 3: Diabetes Mellitus Tipo 2 – Pacientes adultos

Duração do tratamento	26 semanas	
Tratamento em associação com as seguintes insulinas basais:	insulina humana NPH	
	APIDRA	insulina humana regular
Número de indivíduos tratados	435	441
A1C (%)		
Média ao final do estudo	7,11	7,22
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-0,46	-0,30
APIDRA - insulina humana regular	-0,16	
IC de 95% para diferença entre os tratamentos	(-0,26; -0,05)	
Dose da insulina basal (UI/dia)		
Média ao final do estudo	65,34	63,05
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	5,73	6,03
Dose de insulina de curta duração (UI/dia)		
Média ao final do estudo	35,99	36,16
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	3,69	5,00
Hipoglicemia (eventos/mês/paciente)*	0,00	0,00
Número médio de administrações de insulina de curta duração por dia	2,27	2,24

* eventos que necessitaram de assistência de terceiros nos últimos 3 meses do estudo

Administração pré e pós-refeição (Diabetes Tipo 1):

Um estudo controlado por medicamento ativo, randomizado, aberto e de 12 semanas de duração (n = 860) foi conduzido em pacientes com diabetes Tipo 1 para avaliar a segurança e a eficácia de APIDRA administrada em diferentes pontos de tempo em relação a uma refeição. APIDRA foi administrada por via SC em até 15 minutos antes de uma refeição ou imediatamente após uma refeição e a insulina humana regular foi administrada por via SC 30 a 45 minutos antes de uma refeição. As comparações realizadas neste estudo foram APIDRA pré-refeição em comparação à insulina humana regular, APIDRA pós-refeição em comparação à insulina humana regular e APIDRA pós-refeição em comparação à APIDRA pré-refeição. A insulina glargina foi administrada uma vez por dia ao deitar como insulina basal. Antes do início do estudo, houve um período de introdução de 4 semanas com a combinação de insulina humana regular e insulina glargina seguido da randomização. O controle glicêmico e as taxas de hipoglicemia que necessitaram de intervenção de terceiros foram equivalentes para os esquemas terapêuticos. Foram observadas reduções significativas da A1C em relação à Fase Basal em todos os três esquemas terapêuticos. Não foram observadas alterações em relação à Fase Basal entre os tratamentos no número diário total de administrações de insulina. Foi observado um aumento da dose diária de insulina de curta duração com a insulina humana regular. (vide Tabela 4). (Garg S et al, 2005).

Tabela 4: Diabetes Mellitus Tipo 1 – Pacientes adultos

Duração do tratamento	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Tratamento em associação com as seguintes insulinas basais:	insulina glargina	insulina glargina	insulina glargina
	APIDRA pré-refeição	APIDRA pós-refeição	insulina humana regular
Número de indivíduos tratados	286	296	278
A1C (%)			
Média ao final do estudo	7,46	7,58	7,52
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal*	-0,26	-0,11	-0,13
Dose da insulina basal (UI/dia)			
Média ao final do estudo	29,49	28,77	28,46
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	0,99	0,24	0,65
Dose de insulina de curta duração (UI/dia)			
Média ao final do estudo	28,44	28,06	29,23
Alteração média ajustada em relação à Fase Basal	-0,88	-0,47	1,75
Hipoglicemia (eventos/meses/paciente)**	0,05	0,05	0,13
Número médio de administrações de insulina de curta duração por dia	3,15	3,13	3,03

* Diferença entre os tratamentos da alteração média ajustada em relação à Fase Basal (IC de 98,33% para diferença entre os tratamentos): APIDRA pré-refeição versus insulina humana regular - 0,13 (-0,26; 0,01); APIDRA pós-refeição versus insulina humana regular 0,02 (-0,11; 0,16); APIDRA pós-refeição versus pré-refeição 0,15 (0,02; 0,29).

** eventos que necessitaram de assistência de terceiros durante toda a fase de tratamento.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A atividade principal das insulinas e dos análogos de insulina, incluindo a insulina glulisina, é a regulação do metabolismo de glicose. As insulinas diminuem os níveis de glicemia estimulando a captação periférica de glicose por músculos esqueléticos e gordura e inibindo a produção de glicose hepática. As insulinas inibem a lipólise nos adipócitos, inibem a proteólise e aumentam a síntese de proteínas.

Após a administração subcutânea, o efeito de APIDRA apresenta início de ação mais rápido e duração mais curta do que a insulina humana regular.

As atividades hipoglicemiantes de APIDRA e da insulina humana regular são equipotentes quando administradas por via intravenosa.

Os estudos em voluntários saudáveis e pacientes diabéticos demonstraram que APIDRA apresenta início de ação mais rápido e duração de atividade mais curta do que a insulina humana regular quando administrada por via subcutânea.

Em um estudo em pacientes com diabetes Tipo 1 (n = 20), os perfis de redução de glicose de APIDRA e da insulina humana regular, na dose de 0,15 UI/kg, foram avaliados em vários pontos de tempo em relação a uma refeição padrão. (vide Figura 1).

Figura 1
Efeito hipoglicemiante por 6 horas. APIDRA administrada 2 minutos (APIDRA - pré) antes do início de uma refeição em comparação à insulina humana regular administrada 30 minutos (Regular - 30 min.) antes do início da refeição (Figura 1A) e em comparação à insulina humana regular (Regular - pré) administrada 2 minutos antes de uma refeição (Figura 1B). APIDRA administrada 15 minutos (APIDRA - pós) após o início de uma refeição em comparação à insulina humana regular (Regular - pré) administrada 2 minutos antes de uma refeição (Figura 1C). No eixo X, zero (0) é o início de uma refeição de 15 minutos.

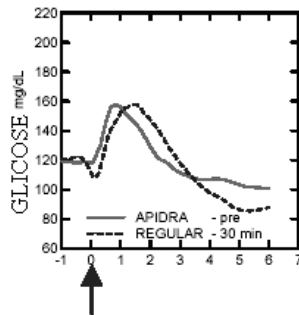



Figura 1A

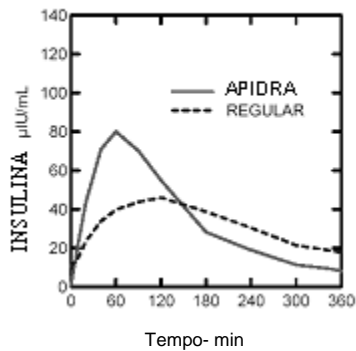
Figura 1B

Figura 1C

Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade
Os perfis farmacocinéticos em voluntários saudáveis e pacientes diabéticos (Tipo 1 ou 2) demonstraram que a absorção da insulina glulisina foi cerca de 2 vezes mais rápida com concentração máxima aproximadamente 2 vezes maior do que a da insulina humana regular.

Em um estudo em pacientes com diabetes Tipo 1 (n=20) após a administração SC de 0,15 UI/kg, o $T_{máx}$ foi de 55 minutos e a $C_{máx}$ de 82 µUI/mL para insulina glulisina em comparação a $T_{máx}$ de 82 minutos e $C_{máx}$ de 46 µUI/mL para insulina humana regular. O tempo médio de residência da insulina glulisina foi menor (98 min) do que o da insulina humana regular (161 minutos). (vide Figura 2).

Figura 2
Perfil farmacocinético da insulina glulisina e da insulina humana regular em pacientes com diabetes Tipo 1 após uma dose de 0,15 UI/kg.

Quando APIDRA foi administrada por via SC em diferentes regiões do corpo, as curvas de concentração versus tempo foram semelhantes com uma absorção um pouco mais rápida quando administrada no abdome do que no músculo deltoide ou na coxa. A biodisponibilidade absoluta da insulina glulisina após administração SC é de cerca de 70%, independentemente da região de administração (abdome 73%, deltoide 71%, coxa 68%).

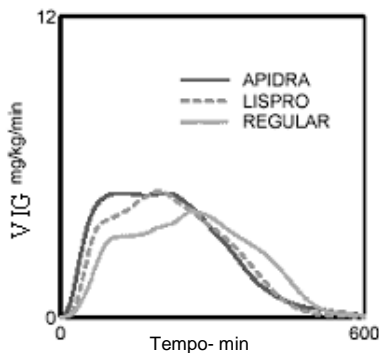
Distribuição e eliminação
A distribuição e a eliminação da insulina glulisina e da insulina humana regular após a administração intravenosa são semelhantes com volumes de distribuição de 13 L e 21 L e meias-vidas de 13 e 17 minutos, respectivamente.
Após a administração subcutânea, a insulina glulisina é eliminada mais rapidamente do que a insulina humana regular com meia-vida aparente de 42 minutos em comparação a 86 minutos.

Populações especiais
Raça e Sexo
Não estão disponíveis informações sobre os efeitos da raça e do sexo sobre a farmacocinética de APIDRA. No entanto, em estudos clínicos Fase III em adultos (n=2.408), as análises de subgrupo por sexo não mostraram diferenças de segurança e eficácia entre APIDRA e outras formulações de insulina de curta duração.

Pacientes pediátricos
As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de APIDRA e da insulina humana regular foram avaliadas em um estudo conduzido em pacientes pediátricos com diabetes Tipo 1 ([crianças de 7 - 11 anos, n = 10] e adolescentes [12 - 16 anos, n = 10]). As diferenças relativas na farmacocinética e na farmacodinâmica entre APIDRA e insulina humana regular em pacientes pediátricos com diabetes Tipo 1 foram semelhantes àquelas observadas em adultos saudáveis e adultos com diabetes Tipo 1.

Insuficiência hepática
O efeito da insuficiência hepática sobre a farmacocinética de APIDRA não foi estudado. No entanto, alguns estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis circulantes de insulina em pacientes com insuficiência hepática (vide "Advertências e Precauções").

Obesidade
O início de ação mais rápido e a duração da atividade mais curta de APIDRA e da insulina lispro em comparação à insulina humana regular foram mantidos em uma população obesa não diabética. A manutenção do início de ação rápida com a insulina glulisina foi melhor do que com a insulina lispro (vide Figura 3).

Figura 3
Velocidades de infusão da glicose (VIG) após administração SC de 0,3 UI/kg de APIDRA, insulina lispro ou insulina humana regular em uma população obesa.

Insuficiência renal
Os estudos com insulina humana demonstraram aumento dos níveis circulantes de insulina em pacientes com insuficiência renal. Em um estudo realizado em 24 indivíduos não diabéticos com uma ampla variedade de função renal (CrCl > 80 mL/min; 30-50 mL/min; <30 mL/min), as propriedades farmacocinéticas de APIDRA foram geralmente mantidas (vide "Advertências e Precauções").

Gravidez
O efeito da gravidez sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica de APIDRA não foi estudado.

DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA

Carcinogênese
Ainda não foram realizados estudos padrão de carcinogenicidade de 2 anos de duração em animais para avaliar o potencial carcinogênico de APIDRA.
Em ratos Sprague Dawley, foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida de 12 meses com insulina glulisina nas doses de 2,5; 5; 20 ou 50 UI/kg duas vezes por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente de aproximadamente 26, 54, 258, 662 vezes a $C_{máx}$ humana na dose média em seres humanos, respectivamente).

Houve uma incidência não dose dependente maior de tumores da glândula mamária em ratas tratadas com APIDRA em comparação aos controles não tratados.
A incidência de tumores mamários com APIDRA e insulina humana regular foi semelhante. A importância desses achados para humanos ainda é desconhecida.
Nesse estudo, os efeitos da insulina glulisina sobre a proliferação celular nas glândulas mamárias foram avaliados por imunohistoquímica para Ki-67. Não houve diferença significativa de proliferação das células mamárias entre a insulina glulisina, a insulina humana regular e os grupos controle.

Mutagênese
APIDRA não foi mutagênica nos seguintes testes: teste de Ames, teste in vitro de aberração cromossômica em mamíferos em células V79 e teste in vivo de aberração cromossômica em mamíferos (teste de micronúcleo de eritrócitos).

Teratogenicidade
Foram realizados estudos de teratologia e reprodução por via SC com insulina glulisina em ratos e coelhos utilizando insulina humana regular como agente comparador. O medicamento foi administrado a ratas durante toda a gestação até 10 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 50 vezes a $C_{máx}$ humana na dose média em humanos). A insulina glulisina não apresentou efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento embrio-fetal em ratos.
O medicamento foi administrado a coelhas durante toda a gestação até 1,5 UI/kg/dia. Foram observados efeitos adversos sobre o desenvolvimento embrio-fetal apenas em doses tóxicas maternas indutoras de hipoglicemia. Foi observada maior incidência de perdas pós implantação e defeitos esqueléticos na dose de 1,5 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 25 vezes a $C_{máx}$ humana na dose média em humanos) que também causou mortalidade em fêmeas. Foi observada incidência um pouco aumentada de perdas pós implantação no nível de dose mais baixa seguinte de 0,5 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 5 vezes a $C_{máx}$ humana na dose média em humanos) que também foi associada a hipoglicemia severa, mas não houve defeitos nessa

dose. Não foram observados efeitos em coelhos na dose de 0,25 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 3 vezes a $C_{máx}$ humana na dose média em humanos).

Os efeitos de APIDRA não diferiram daqueles observados com a insulina humana regular subcutânea nas mesmas doses e foram atribuídos a efeitos secundários da hipoglicemia materna.

Comprometimento da fertilidade
Em estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas nas doses SC até 10 UI/kg uma vez por dia (dose que resulta em uma exposição equivalente a aproximadamente 50 vezes a $C_{máx}$ humana na dose média em humanos), não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade masculina e feminina ou no desempenho reprodutivo geral dos animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES
APIDRA SOLOSTAR é contraindicada em pacientes com alergia à insulina glulisina ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para menores de 4 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Em decorrência da curta duração de ação de APIDRA SOLOSTAR, os pacientes diabéticos também necessitam de uma insulina de ação mais prolongada ou de uma terapia com bomba de infusão de insulina para manter o controle adequado da glicose.

Qualquer alteração da insulina deve ser feita com cautela e apenas sob supervisão médica. As alterações na potência da insulina, no fabricante, no tipo (p. ex., regular, NPH, análogos), na espécie (animal, humana) ou no modo de fabricação (rDNA versus insulina de origem animal) podem resultar na necessidade de alteração da dose.

O tratamento antidiabético oral concomitante pode necessitar ser ajustado.

As necessidades de insulina podem ser alteradas durante condições intercorrentes, como doenças, distúrbios emocionais ou estresse.

Hipoglicemia
O tempo de ocorrência de hipoglicemia depende do perfil de ação das insulinas usadas e pode, portanto, variar quando o esquema terapêutico é alterado.
Em determinadas condições, como ocorre com todas as insulinas, os sintomas de alerta de hipoglicemia podem ser alterados, menos pronunciados ou ausentes, por exemplo:

- se o controle glicêmico estiver consideravelmente melhor;
- se a hipoglicemia estiver se desenvolvendo gradativamente;
- em pacientes idosos;
- quando uma neuropatia autônoma estiver presente;
- em pacientes com longa história de diabetes;
- em pacientes recebendo tratamento concomitante com alguns medicamentos (vide “Interações Medicamentosas”).

Essas situações podem resultar em hipoglicemia severa (e, possivelmente, perda de consciência) antes que o paciente tenha consciência da hipoglicemia.

A monitoração da glicose no sangue é recomendada em todos os pacientes diabéticos.

Gravidez
Não existem estudos clínicos bem controlados do uso de APIDRA SOLOSTAR em mulheres grávidas.
Uma quantidade limitada de dados em mulheres grávidas (menos de 300 resultados reportados) expostas à insulina glulisina indicou que não há problemas de segurança no uso da insulina glulisina durante a gravidez, no feto e nos recém nascidos.
É primordial às pacientes diabéticas ou com histórico de diabetes gestacional a manutenção de um bom controle metabólico antes da concepção e durante toda a gravidez.
As necessidades de insulina podem diminuir durante o primeiro trimestre da gravidez, geralmente aumentam durante o segundo e o terceiro trimestres e rapidamente diminuem após o parto.

O monitoramento rigoroso do controle glicêmico nessas pacientes é essencial.
Deve-se questionar as pacientes diabéticas se elas estão grávidas ou se estão planejando engravidar.

Lactação
Não se sabe ao certo se APIDRA SOLOSTAR é excretada no leite materno.
A dose de insulina e a dieta podem precisar de ajuste em mulheres lactantes.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Populações especiais

Pacientes idosos
A hipoglicemia pode ser difícil de ser reconhecida em idosos (vide "Advertências e Precauções").

Crianças
APIDRA SOLOSTAR pode ser administrada em crianças com idade igual ou superior a 4 anos. A administração de APIDRA SOLOSTAR em crianças menores de 4 anos ainda não foi estudada.

Insuficiência renal
As necessidades de APIDRA SOLOSTAR, como ocorre com todas as insulinas, podem ser menores em pacientes com insuficiência renal (vide "Características Farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas").

Insuficiência hepática
Em pacientes com insuficiência hepática, as necessidades de insulina podem ser menores devido a uma menor capacidade de gliconeogênese e redução do metabolismo de insulina (vide "Características Farmacológicas – Propriedades farmacocinéticas").

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas
A capacidade de concentração e reação do paciente pode estar prejudicada como resultado da hipoglicemia ou hiperglicemia ou, por exemplo, em decorrência de comprometimento visual. Isso pode constituir um risco em situações em que essas habilidades são de especial importância (p. ex., dirigir um carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções para evitar a hipoglicemia durante a condução de veículos. Isso é particularmente importante nos pacientes que apresentam nível de consciência diminuído ou ausente dos sintomas de alerta da hipoglicemia ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. Deve-se considerar se é aconselhável dirigir veículos ou operar máquinas nessas circunstâncias.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento-medicamento:
Várias substâncias afetam o metabolismo da glicose e podem exigir ajuste na dose da insulina humana.

As substâncias que podem intensificar o efeito hipoglicemiante e aumentar a susceptibilidade à hipoglicemia são: agentes hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inibidores da MAO, pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos e antibióticos sulfonamida.

As substâncias que podem reduzir o efeito hipoglicemiante são: corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagon, isoniazida, estrogênios e progestogênios (p. ex., em contraceptivos orais), derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpatomiméticos (p. ex., epinefrina, salbutamol, terbutalina), hormônios tireoideanos, inibidores da protease e medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ex., olanzapina e clozapina).

Betabloqueadores, clonidina ou sais de lítio podem tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito hipoglicemiante da insulina. A pentamidina pode causar hipoglicemia, que pode ocasionalmente ser seguida de hiperglicemia.

Além disso, sob a influência de medicamentos simpatolíticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais de contrarregulação adrenérgica podem estar reduzidos ou ausentes.

Medicamento - substância química
Álcool
Pode tanto potencializar quanto enfraquecer o efeito de diminuição da glicose no sangue, decorrente da insulina.

Nicotina
O efeito do fumo na farmacocinética e farmacodinâmica de APIDRA não foi estudado.

Medicamento-exame laboratorial
Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de insulina glulisina em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
APIDRA SOLOSTAR (fechada) deve ser mantida em sua embalagem original, sob refrigeração em temperatura entre 2 e 8°C e protegida da luz.
Não guardar em freezer. Não congelar. Descartar em caso de congelamento.

APIDRA SOLOSTAR aberta (em uso)
Após aberta, APIDRA SOLOSTAR deve ser utilizada em até 28 dias (4 semanas). Durante esse período, a caneta pode ser armazenada à temperatura ambiente (temperatura até 25°C), protegida da luz e calor diretos, e não deve ser armazenada em geladeira.
Não utilize a caneta após esse período.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.
Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Após aberto, válido por 28 dias (4 semanas).

Características físicas e organolépticas
Solução límpida, incolor, sem nenhuma partícula sólida visível e de consistência aquosa.

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize APIDRA SOLOSTAR caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA
APIDRA SOLOSTAR deve ser administrada por via subcutânea.

APIDRA SOLOSTAR é uma insulina humana recombinante análoga que demonstrou ser equipotente à insulina humana. Uma unidade internacional de APIDRA SOLOSTAR tem o mesmo efeito hipoglicemiante de uma unidade internacional de insulina humana regular. Após a administração subcutânea, seu início de ação é mais rápido e sua duração de ação mais curta.

A dose de APIDRA SOLOSTAR deve ser individualizada e determinada de acordo com as necessidades do paciente.

APIDRA deve normalmente ser usada em esquemas que incluem uma insulina de ação mais prolongada ou uma insulina basal análoga.

MODO DE USAR
APIDRA SOLOSTAR deve ser administrada por via subcutânea em até 15 minutos antes ou imediatamente após uma refeição.

A injeção subcutânea deve ser administrada na parede abdominal, na coxa ou no músculo deltoide. Como ocorre com todas as insulinas, os locais de injeção dentro de uma determinada área (abdome, coxa ou deltoide) devem ser alternados de uma administração para a outra.

Como ocorre com todas as insulinas, a taxa de absorção e, consequentemente, o início e a duração da ação podem ser alterados pelo local da administração, exercícios e outras variáveis.

Preparo e manipulação
Antes do primeiro uso, APIDRA SOLOSTAR deve ser mantida em temperatura ambiente por 1 a 2 horas.

APIDRA SOLOSTAR não permite que o seu conteúdo seja misturado a nenhuma outra insulina.

APIDRA SOLOSTAR só deve ser utilizada se a solução estiver límpida, incolor, sem nenhuma partícula sólida visível e se tiver consistência aquosa.

As canetas vazias nunca devem ser reutilizadas, devendo ser adequadamente descartadas.

- **Como utilizar a caneta**

Verifique sempre o manual para utilização de APIDRA SOLOSTAR e siga estritamente suas recomendações.

Não há estudos dos efeitos de APIDRA SOLOSTAR administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via subcutânea

Populações especiais
Em pacientes com insuficiência hepática ou renal, as exigências de insulina podem ser menores (vide “Advertências e Precauções”).

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração
Caso tenha sido esquecida a administração de uma dose ou caso tenha sido administrada uma dose muito baixa de APIDRA SOLOSTAR, o nível glicêmico pode se elevar demasiadamente. Deve-se verificar o nível glicêmico frequentemente e corrigir a hiperglicemia de acordo com a necessidade.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os eventos adversos observados foram os conhecidos para essa classe farmacológica e, consequentemente, comuns às insulinas.

Reação muito comum (≥ 1/10): **Hipoglicemia**, em geral, a reação adversa mais frequente da terapia com insulina, pode ocorrer se a dose de insulina for muito alta em relação à necessidade de insulina.

Reações comuns (≥ 1/100 e < 1/10): **Alergia local** em pacientes ocorre eventualmente como vermelhidão, inchaço e prurido no local da administração da insulina. Essas reações geralmente desaparecem em alguns dias ou poucas semanas. Em alguns casos, essas reações podem estar relacionadas a fatores diferentes da insulina, como irritantes em agentes de limpeza da pele ou técnica inadequada de administração.

Reações incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100): **Reações alérgicas sistêmicas à insulina.** Essas reações à insulina (incluindo a insulina glulisina) podem, por exemplo, estar associadas à erupção cutânea (incluindo prurido) no corpo todo, falta de ar, sibilos, redução da pressão arterial, pulso rápido ou sudorese. Casos severos de alergia generalizada, incluindo reação anafilática, podem ser potencialmente fatais.

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1.000): Como ocorre com qualquer terapia com insulina, pode ocorrer lipodistrofia no local da administração e atraso na absorção da insulina. O rodízio contínuo do local de injeção na região de administração pode ajudar a reduzir ou prevenir essas reações.

Foram relatados erros de medicação nos quais outras insulinas, particularmente insulinas de ação prolongada, foram administradas acidentalmente ao invés de insulina glulisina.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE
Sintomas
Hipoglicemia pode ocorrer em decorrência de um excesso de insulina em relação à ingestão de alimentos, gasto de energia ou ambos.
Caso tenha sido administrada uma dose muito alta de APIDRA SOLOSTAR, poderá ocorrer hipoglicemia. Em geral, para evitar hipoglicemia deve-se ingerir uma quantidade maior de alimentos e monitorar o nível de glicose no sangue.

Tratamento
Os episódios leves/moderados de hipoglicemia podem, em geral, ser tratados com carboidratos orais. Podem ser necessários ajustes na dose do medicamento, nos padrões de refeição ou na atividade física.
Os episódios severos com coma, convulsão ou comprometimento neurológico podem ser tratados com glucagon intramuscular/subcutâneo ou glicose intravenosa concentrada. Pode ser necessária uma ingestão contínua de carboidratos e observação porque a hipoglicemia pode retornar após a recuperação clínica aparente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
MS 1.1300.0969
Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP nº 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main - Alemanha

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano – SP
CNPJ n° 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main – Alemanha

Embalado e importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

Atendimento ao Consumidor
0800-703-0014
sac.brasil@sanofi.com

IB190412E

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/11/2014.

Apidra® SoloStar®
(insulina glulisina)

Manual de Utilização da Caneta SoloStar®

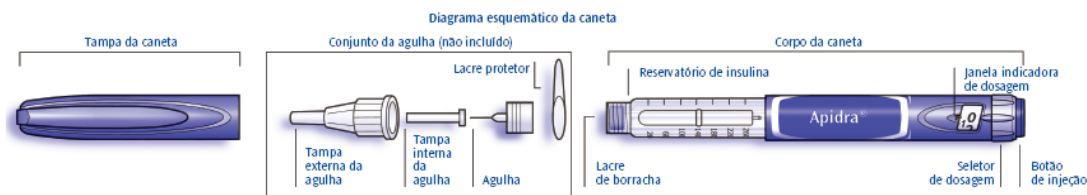
Caneta SoloStar® – Instruções para uso

SoloStar é uma caneta pré-enchida para aplicação de insulina. Seu médico decidiu que SoloStar é apropriada para você, com base na sua capacidade de manuseá-la. Converse com ele sobre a técnica de injeção apropriada antes de usar SoloStar.

Leia cuidadosamente estas Instruções antes de utilizar SoloStar. Se não sentir-se capaz de utilizar a caneta SoloStar ou seguir todas as instruções de forma adequada sozinho, você deve utilizar SoloStar somente com a ajuda de uma pessoa que possa seguir completamente as instruções. Segure a caneta de acordo com as figuras deste manual. Para garantir que você está lendo corretamente a dose, segure a caneta horizontalmente, com a agulha virada para a esquerda e o seletor de dosagem para a direita, conforme figura abaixo.

Cada SoloStar contém um total de 300 unidades de insulina. Você pode ajustar dosagens de 1 a 80 unidades de 1 em 1 unidade. Cada caneta contém múltiplas doses.

Guarde este folheto para consulta futura.

Se você tiver dúvidas quanto ao uso da caneta SoloStar ou sobre diabetes, consulte seu médico ou ligue para o Serviço de Atendimento ao Consumidor da sanofi-aventis.

Informações importantes para o uso de SoloStar:

- Sempre afixe uma agulha nova antes de cada uso. Somente utilize agulhas que sejam compatíveis para o uso com SoloStar.
- Não selecione uma dose e/ou pressione o botão de injeção sem que a agulha esteja afixada.
- Sempre faça o teste de segurança antes de cada injeção (vide 3ª Etapa: Teste de Segurança).
- Esta caneta é apenas para seu uso. Não a compartilhe com mais ninguém.
- Caso o produto seja aplicado por outra pessoa que não você, devem ser tomados cuidados especiais para evitar acidentes com a agulha e a transmissão de doenças infecciosas.
- Nunca use SoloStar se a mesma estiver danificada ou se você não tiver certeza de que ela esteja funcionando adequadamente.
- Tenha sempre uma SoloStar de reserva para o caso da sua se perder ou se danificar.

1ª Etapa: Verificação da insulina

A. Verifique o rótulo da caneta SoloStar para certificar-se de que você está com a insulina correta. Apidra SoloStar é azul e tem um botão de aplicação azul escuro com um anel no topo.

B. Remova a tampa da caneta.

C. Verifique a aparência de sua insulina. Apidra é uma insulina límpida, incolor, sem partículas sólidas visíveis e com consistência aquosa. Não use a SoloStar se a insulina estiver turva, com cor ou com partículas.

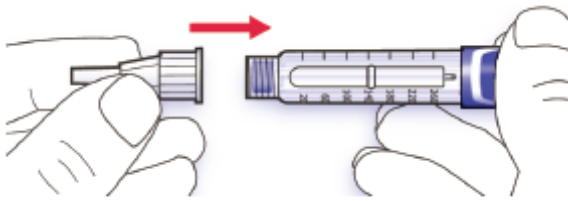
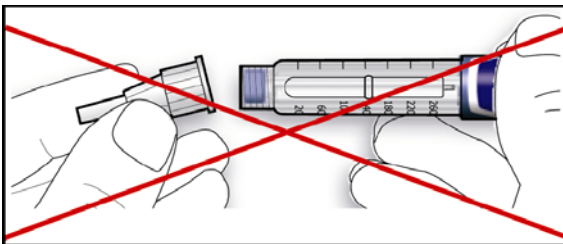
2ª Etapa: Afixando a agulha

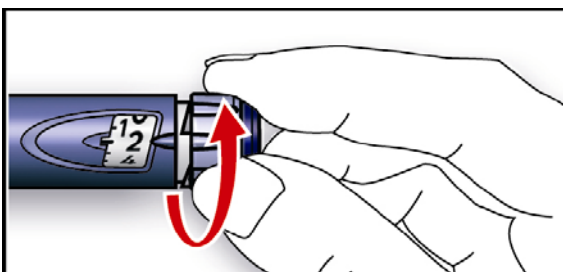
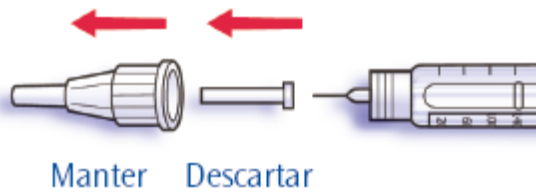
Use sempre uma agulha estéril nova para cada aplicação. Isso ajuda a prevenir contaminação e possíveis entupimentos da agulha.

Antes de utilizar a agulha, leia cuidadosamente as “Instruções de uso” que acompanham as agulhas.

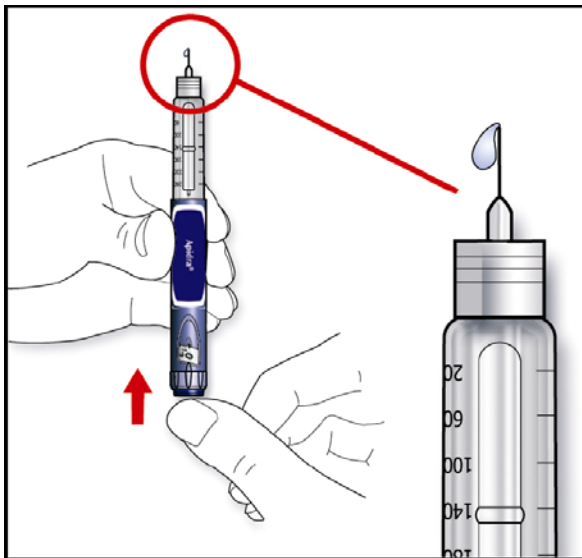
As agulhas mostradas nas figuras são ilustrativas.

Limpe o lacre de borracha com álcool.

A. Retire o lacre protetor da agulha nova.
B. Alinhe a agulha com a caneta ainda com sua tampa protetora e mantenha-a em linha reta até que se consiga fixá-la (rosqueie ou empurre dependendo do tipo de agulha).

Se a agulha não for mantida reta enquanto você a fixa, ela pode danificar o lacre de borracha e provocar vazamento ou quebrar a agulha.

3ª Etapa: Teste de segurança
Sempre faça o teste de segurança antes de cada injeção. Isto assegura que você obtenha uma dose precisa, pois:
- garante que a caneta e a agulha estão funcionando adequadamente;
- remove bolhas de ar.

A. Selecione a dose de 2 unidades girando o seletor de dosagem.

B. Retire a tampa externa da agulha e guarde-a para remover a agulha usada após a aplicação. Retire a tampa interna da agulha e descarte-a.

C. Segure a caneta com a agulha apontando para cima.

D. Bata levemente no reservatório de insulina, assim qualquer bolha subirá até a agulha.

E. Pressione o botão da injeção todo para dentro. Verifique se a insulina sai da ponta da agulha.

Pode ser necessário fazer o teste de segurança diversas vezes antes da insulina começar a aparecer.

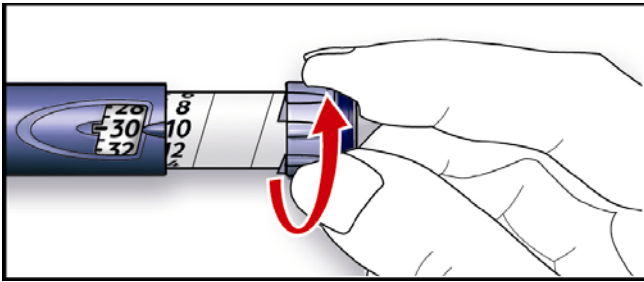
● se a insulina não aparecer, verifique se há bolhas de ar e repita o teste de segurança mais 2 vezes para removê-las.

● se ainda assim a insulina não aparecer, pode ser que a agulha esteja entupida. Substitua a agulha e tente novamente.

● se após a troca da agulha ainda não começar a aparecer insulina, pode ser que a caneta SoloStar esteja danificada. Não utilize mais esta SoloStar.

4ª Etapa: Seleção da dose
Você pode selecionar as dosagens de 1 em 1 unidade, sendo o mínimo 1 unidade e o máximo 80 unidades. Se você precisar de uma dosagem superior a 80, será necessário aplicar duas ou mais injeções.

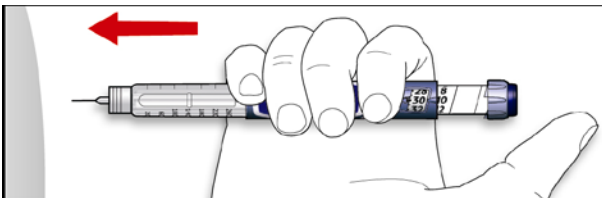
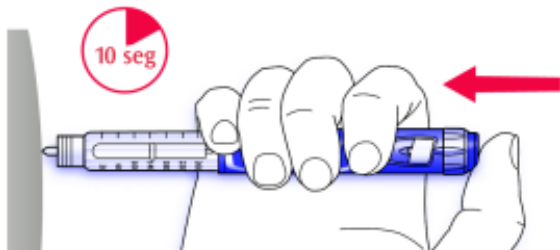
A. Verifique que a janela indicadora de dosagem mostra “0” após o teste de segurança.

B. Selecione a sua dosagem (no exemplo a seguir, a dosagem selecionada foi 30 unidades). Se você ajustar uma dose maior que a necessária, você pode retornar à dosagem correta movimentando o seletor de dosagem.

● Não empurre o botão enquanto o gira, pois a insulina pode ser expelida.

● Não gire o botão seletor da dosagem além do número de unidades à esquerda na caneta. Não force o botão seletor para girá-lo. Neste caso, você pode injetar o que resta na caneta e completar sua dosagem com uma nova SoloStar ou usar uma nova SoloStar para sua dosagem total.

5ª Etapa: Injetando a dose

A. Use o método de aplicação conforme a orientação de seu médico

B. Introduza a agulha na pele

C. Injete a dose pressionando o botão de injeção até o final. O número na janela indicadora de dosagem retornará a “0” assim que a injeção for finalizada.

D. Mantenha o botão de injeção pressionado até o final. Lentamente conte até 10 antes de retirar a agulha da pele. Isto garantirá que toda a dosagem seja liberada.

O êmbolo da caneta se moverá a cada aplicação. O êmbolo chegará ao final do carpule quando todas as 300 unidades de insulina forem utilizadas.

6ª Etapa: Remoção e descarte da agulha

Sempre remova a agulha após cada aplicação e guarde a SoloStar sem nenhuma agulha afixada. Isto ajuda a prevenir:

● contaminação e/ou infecção.

● entrada de ar no reservatório da insulina e vazamento de insulina, o que pode provocar imprecisão da dosagem.

A. Recoloque a tampa externa na agulha e use-a para desrosquear a agulha da caneta. Para reduzir o risco de se machucar acidentalmente com a agulha, nunca recoloque a tampa interna da agulha.

● se a aplicação for feita por outra pessoa, ou se você for aplicar em outra pessoa, deve-se ter cuidado especial ao remover e descartar a agulha. Siga as medidas de segurança recomendadas para remoção e descarte das agulhas (em caso de dúvida, consulte o seu médico) a fim de reduzir o risco de se machucar acidentalmente e de transmissão de doenças infecciosas.

B. Descarte a agulha de forma segura, conforme orientado por seu médico.

C. Sempre coloque a tampa de volta na caneta e então guarde-a até a próxima aplicação.

Instruções para Conservação

Verifique a bula da insulina para informações sobre os cuidados de conservação da SoloStar.

Se a sua SoloStar estiver sob refrigeração, retire-a da refrigeração de 1 a 2 horas antes da injeção para que ela atinja a temperatura ambiente. A injeção de insulina fria é mais dolorosa.

Mantenha sua SoloStar fora do alcance das crianças.
Conservar em local frio (temperatura entre 2° e 8°C) até o primeiro uso. Não congelar. Evitar contato direto do produto com o compartimento do congelador ou pacotes congelados.
Após a retirada da SoloStar do ambiente frio para uso ou para reserva, você poderá utilizá-la por 28 dias. Durante esse período, a caneta pode ser armazenada seguramente à temperatura ambiente (temperatura até 25°C) e não deve ser armazenada em geladeira. Não utilize a caneta após esse período.
Não utilize SoloStar após a data de vencimento gravada no rótulo da caneta ou no cartucho.
Proteja SoloStar da luz e do calor.

Descarte sua SoloStar como orientado pelas autoridades sanitárias em local apropriado.

Manutenção

Proteja sua caneta do pó e sujeira.
Você pode limpar a parte externa da sua SoloStar esfregando-a com um pano úmido.
Não molhe, lave ou lubrifique a caneta, pois pode danificá-la.
Sua caneta SoloStar foi desenvolvida para funcionar precisa e seguramente. Ela deve ser manuseada com cuidado. Evite situações em que a SoloStar possa ser danificada. Se estiver preocupado com a possibilidade da caneta estar danificada, descarte-a e use uma nova.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.0969
Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo
CRF-SP n° 9.815

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main – Alemanha

Importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

Ou

Registrado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP
CNPJ 02.685.377/0001-57
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst 65926
Frankfurt am Main – Alemanha

Embalado e importado por:
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP
CNPJ 02.685.377/0008-23

® Marca Registrada

IB300910D

Atendimento ao Consumidor
0800-703-0014
sac.brasil@sanofi.com